

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

J1046 U.S. PTO  
09/955858  
09/19/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 9月21日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-287618

出 願 人

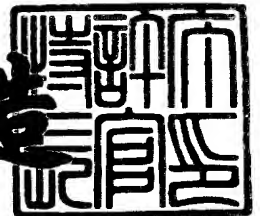
Applicant(s):

オリンパス光学工業株式会社

2001年 8月31日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3078515

【書類名】 特許願

【整理番号】 A000001111

【提出日】 平成12年 9月21日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 21/27

【発明の名称】 画像データ取得方法

【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内

【氏名】 荒井 祐仁

【特許出願人】

【識別番号】 000000376

【氏名又は名称】 オリンパス光学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100058479

【弁理士】

【氏名又は名称】 鈴江 武彦

【電話番号】 03-3502-3181

【選任した代理人】

【識別番号】 100084618

【弁理士】

【氏名又は名称】 村松 貞男

【選任した代理人】

【識別番号】 100068814

【弁理士】

【氏名又は名称】 坪井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100091351

【弁理士】

【氏名又は名称】 河野 哲

【選任した代理人】

【識別番号】 100100952

【弁理士】

【氏名又は名称】 風間 鉄也

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011567

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0010297

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 画像データ取得方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 標本に対して光を走査し、前記各標本からの光を受光して走査画像データを取得する画像データ取得方法において、

前記光の走査領域が所定サイズに達する毎に、この所定サイズの領域を走査して得られた走査画像データを順次保存することを特徴とする画像データ取得方法。

【請求項 2】 前記標本内に測定対象物が複数配列されている場合、その配列位置に応じて前記光を走査する前記領域のサイズを適宜変更することを特徴とする請求項 1 記載の画像データ取得方法。

【請求項 3】 順次保存される前記各走査画像データに対してそれぞれ走査位置情報を付加することを特徴とする請求項 1 および 2 記載の画像データ取得方法。

【請求項 4】 前記走査画像データの保存と共に、前記走査画像データに対する解析処理を実行することを特徴とする請求項 1、2、および 3 記載の画像データ取得方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、例えば DNA マイクロアレイ (DNA チップ) のような標本上に光ビームを二次元走査し、標本からの反射光、透過光、散乱光又は蛍光などを測定して走査画像データを取得する画像データ取得方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、急速な遺伝子研究の発展に伴って、大量の遺伝子発現解析を短時間で実現する手段として DNA マイクロアレイ技術が登場した。この DNA マイクロアレイは、図 9 に示すようにスライドガラスなどの基板 1 上に、遺伝子 DNA を含む溶液を数 n l ずつ滴下し、直径数十～100  $\mu$ m 程度のしみ状のスポット 2 を

形成し、このスポットを1枚の基板1上に数千～数万点、規則正しく配列したものである。

#### 【0003】

このようなDNAマイクロアレイ3に、検体であるRNAを蛍光で標識した後に振り掛け、洗浄し、各スポット2にレーザー光を照射して生じる蛍光を測定することで、その蛍光強度により遺伝子発現を解析することができる。

#### 【0004】

この遺伝子発現解析での蛍光測定に使用されるのがDNAマイクロアレイリーダーと呼ばれる走査型光学測定装置である。この走査型光学測定装置の構成は、一般的な共焦点レーザー顕微鏡と類似しており、レーザー光源から出射されたレーザー光を対物レンズを通してDNAマイクロアレイ3上に照射し、このレーザー光の照射によって発生した蛍光を共焦点ピンホールを通して光電子倍增管(PMT)などの光電変換素子に導き、この光電変換素子により蛍光強度を電気信号に変換している。

#### 【0005】

このときDNAマイクロアレイ3は、電動走査ステージ上に載置され、XY方向に移動される。従って、レーザー光源から出射されたレーザー光は、DNAマイクロアレイ3上をXY方向に走査され、このときの光電変換素子から出力される電気信号がコンピュータなどからなる画像処理装置に送られる。この画像処理装置は、光電変換素子からの電気信号をA/D変換し、走査画像データとして取得する。

#### 【0006】

このように取得された走査画像データは、測定開始前に設定した所望の領域を全て走査終了後に、Tagged Image File Format (TIFF) やBit Map形式などの汎用画像データとして一旦ハードディスクなどの記憶媒体に保存され、この後、専用の解析ソフトウェアにより読み出され、所望のデータ処理がなされることにより解析データが求められる。

#### 【0007】

同様な機能を持つ走査型光学測定装置としては、例えばレーザー走査型サイトメ

ータが特開平 8 - 1 1 4 5 4 0 号公報に開示されている。このレーザ走査型サイトメータは、スライドガラス上にランダムに点在する細胞集団をレーザ光で走査し、このときの細胞集団からの反射光、透過光、散乱光又は蛍光などの信号光を測定して走査画像データを取得し、この走査画像データから細胞集団の免疫学的特性、遺伝学的特性などを示す統計データを算出するものである。

## 【 0 0 0 8 】

このレーザ走査型サイトメータの構成は、上記 DNA マイクロアレイリーダーと呼ばれる走査型光学測定装置に対し、主走査がガルバノミラーなどを利用して光学的に行われることを除きほぼ同一構成である。

## 【 0 0 0 9 】

一方、走査画像データの収集方法は、所定の領域サイズ（以下、ストリップと称する）の走査画像を 1 枚取得する毎に、その走査画像に対する画像処理を行って 1 ストリップ毎に取り込まれた細胞を認識し、個々の細胞についてその面積、蛍光輝度、総蛍光量などの解析データを順次算出する。

## 【 0 0 1 0 】

所定の全範囲の走査が終了すると、得られた全細胞の解析データから統計データが算出される。走査画像データは、上記解析データを算出するためのものであり、データ解析が終了すると直ぐに破棄される。この点で上記 DNA マイクロアレイリーダーとは異なっている。

## 【 0 0 1 1 】

又、スライドガラス上の細胞集団などの広範囲な標本を画像化する装置としては、例えばレーザ走査型顕微鏡を利用した方法が特開平 1 0 - 3 3 3 0 5 6 号公報に開示されている。このレーザ走査型顕微鏡は、上記 DNA マイクロアレイリーダーの装置構成に対して、2 次元走査をガルバノミラーなどを用いて光学的に行う点が異なっている。又、レーザ走査型サイトメータに対しては、副走査が光学的に行えることと、共焦点光学系になっている、2 点が異なっている。

## 【 0 0 1 2 】

走査画像データの収集方法は、光学的 2 次元走査により一視野内の走査画像データを取得すると、電動走査ステージを移動して隣接する領域に移り、さらに光

学的 2 次元走査により一視野内の走査画像データを取得する。これを繰り返すことによって複数の部分走査画像データを所望の領域に対して取得し、この後、それぞれの部分走査画像データを繋ぎ合わせて 1 枚の全領域の走査画像データを取得して記憶媒体に保存する。

## 【 0 0 1 3 】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記走査画像データの収集方法のうち DNA マイクロアレイリーダでは、2 次元走査を電動走査ステージにより行うので、広い範囲を走査可能であるが、走査速度が他の光学的走査方法に比較して数十倍程度遅い。このため、数十 mm 角の領域を全て走査するまでに数分から十数分の時間がかかり、走査開始から終了するまで走査画像データが得られず、解析データを実時間で得ることができない。

## 【 0 0 1 4 】

レーザ走査型サイトメータでは、各ストリップを走査する毎に、1 枚の走査画像データを取得し、順次画像処理を行うので、DNA マイクロアレイリーダで問題となった解析データの実時間性が解決できるが、走査画像データは、画像処理を行って解析データを算出すると破棄するため、各ストリップの走査画像データや全走査領域の走査画像データを取得、保存することができない。

## 【 0 0 1 5 】

又、レーザ走査型サイトメータでは、測定対象物である細胞がストリップの境界に跨って存在する場合、正確に解析処理を行うことが出来ない、又は細胞として認識できなくなってしまう。同様の方法で DNA マイクロアレイを測定した場合、図 9 に示すスポット 2 の位置は規則的に配列されているが、その精度はスポットの作成装置によりまちまちであり、1 ストリップの端部に位置するスポット 2 が走査領域から出てしまう可能性がある。

## 【 0 0 1 6 】

走査型レーザ顕微鏡を利用した例では、順次部分画像が取得され、最終的に全走査領域の走査画像データが取得されるが、部分画像データを他のタスクやプログラムと共有することを前提にしておらず、最終的な全領域の走査画像データと

して記憶媒体に保存されるまで解析処理が行えない。さらに、各部分画像データはサイズが固定されており、レーザ走査型サイトメータのときと同様に、部分画像データの境界部分に測定対象が跨る可能性があり、部分画像データのみを解析すると正確な結果が得られない。

【 0 0 1 7 】

そこで本発明は、標本に対する走査と、標本に対する走査から走査画像データを解析してその解析データが算出までの時間を最小限に短くできる画像データ取得方法を提供することを目的とする。

【 0 0 1 8 】

【課題を解決するための手段】

請求項 1 記載による本発明は、標本に対して光を走査し、前記各標本からの光を受光して走査画像データを取得する画像データ取得方法において、前記光の走査領域が所定サイズに達する毎に、この所定サイズの領域を走査して得られた走査画像データを順次保存することを特徴とする画像データ取得方法である。

【 0 0 1 9 】

請求項 2 記載による本発明は、請求項 1 記載の画像データ取得方法において、前記の標本内に測定対象物が複数配列されている場合、その配列位置に応じて前記光を走査する前記領域のサイズを適宜変更するものである。

【 0 0 2 0 】

請求項 3 記載による本発明は、請求項 1 および 2 記載の画像データ取得方法において、順次保存される前記各走査画像データに対してそれぞれ走査位置情報を付加するものである。

【 0 0 2 1 】

請求項 4 記載による本発明は、請求項 1、2、および 3 記載の画像データ取得方法において、前記走査画像データの保存と共に、前記走査画像データに対する解析処理を実行するものである。

【 0 0 2 2 】

【発明の実施の形態】

(1) 以下、本発明の第 1 の実施の形態について図面を参照して説明する。



## 【 0 0 2 3 】

図 1 は本発明の画像データ取得方法を適用した走査型光学測定装置の構成図である。電動 X Y 走査ステージ 1 0 上には、図 9 に示す DNA マイクロアレイ 3 が載置されている。

## 【 0 0 2 4 】

レーザ光源 1 1 から出力されるレーザ光 1 2 の光路上には、コリメータレンズ 1 3、ダイクロイックミラーなどからなる光路分割素子 1 4 が配置されている。この光路分割素子 1 4 は、レーザ光源 1 1 から出力されるレーザ光 1 2 を反射し、かつ DNA マイクロアレイ 3 で発生した蛍光を透過する性質を有している。この光路分割素子 1 4 の反射光路上には、レンズ 1 5 を介して対物レンズ 1 6 が配置され、かつ DNA マイクロアレイ 3 からの蛍光の透過光路上には、レンズ 1 7 を介して光電子増倍管 (PMT) を用いた光電変換素子 1 8 が配置されている。この光電変換素子 1 8 は、入射する蛍光をその光強度に応じた電気信号に変換してデータ処理装置 1 9 に送るようになっている。

## 【 0 0 2 5 】

なお、ガルバノミラーなどの光学スキャナを対物レンズ 1 6 からレンズ 1 5、光路分割素子 1 4、までの光路上に挿入し、レーザ光 1 2 の主走査を電動 X Y 走査ステージ 1 0 でなく光学的に行ってもよい。又、多様な標識色素に対応できるように複数のレーザ光源、光電変換素子を用いるようにしてもよい。

## 【 0 0 2 6 】

図 2 はデータ処理装置 1 9 の構成図である。このデータ処理装置 1 9 は、CPU 2 0 と、システムメモリ 2 1 と、記憶媒体 2 2 と、A/D 変換ボード 2 3 と、機器制御用ボード 2 4 とから構成されている。システムメモリ 2 1 は、本発明の画像データ取得方法を利用したデータ収集ソフトウェアが記憶され、かつ A/D 変換ボード 2 3 から取り込んで収集されたデータ (光電変換素子 1 8 からのデジタル電気信号) を一時記憶するための非共有メモリが形成されている。

## 【 0 0 2 7 】

記憶媒体 2 2 は、システムメモリ 2 1 における非共有メモリに記憶されたデジタル電気信号をファイル化して走査画像データとして記憶するためのハードデ

ィスク等からなるものである。

【 0 0 2 8 】

A / D 変換ボード 2 3 は、光電変換素子 1 8 からの電気信号をディジタル化するものである。

【 0 0 2 9 】

機器制御用ボード 2 4 は、電動 X Y 走査ステージ 1 0 に対して X Y 走査制御信号を送出するためのものである。

【 0 0 3 0 】

なお、このデータ処理装置 1 9 には、ネットワーク 2 5 を介して他のコンピュータ 2 6 が接続可能となっている。このコンピュータ 2 6 は、記憶媒体 2 2 に記憶された走査画像データを解析処理するためのもので、データ処理装置 1 9 内の CPU 2 0 の負荷を軽減するメリットがある。

【 0 0 3 1 】

上記 CPU 2 0 は、システムメモリ 2 1 に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、機器制御用ボード 2 4 を通して電動 X Y 走査ステージ 1 0 に X Y 走査制御信号を送出して、図 3 に示すように遺伝子 DNA を含む溶液を数 n 1 ずつ滴下又は塗布して形成した直径数十～100  $\mu$  m 程度のしみ状のスポット 2 を数千～数万点、規則正しく配列してある DNA マイクロアレイ 3 上にレーザ光 1 2 を走査制御する機能を有するものとなる。このレーザ光 1 2 の走査は、Y 方向を主走査、X 方向が副走査となる。

【 0 0 3 2 】

又、CPU 2 0 は、システムメモリ 2 1 に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、DNA マイクロアレイ 3 上にレーザ光 1 2 を走査したときの複数のスポット 2 からの蛍光を受光して走査画像データを取得する際に、レーザ光 1 2 の走査領域が所定サイズの領域、例えば 1 ストリップに達する毎、すなわち第 1 ストリップ、第 2 ストリップ、第 3 ストリップ、…毎に、これら 1 ストリップを走査して得られた各走査画像データを順次記憶媒体 2 2 に保存する機能を有するものとなる。

【 0 0 3 3 】

次に、上記の如く構成された装置の作用について説明する。

【 0 0 3 4 】

レーザ光源 1 1 から出力されたレーザ光 1 2 は、コリメータレンズ 1 3 を通して光路分割素子 1 4 に入射し、この光路分割素子 1 4 で反射されてレンズ 1 5 から対物レンズ 1 6 を通して DNA マイクロアレイ 3 に照射される。

【 0 0 3 5 】

このとき、CPU 2 0 は、システムメモリ 2 1 に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、機器制御用ボード 2 4 を通して電動 XY 走査ステージ 1 0 に XY 走査制御信号を送出し、図 3 に示すようにレーザ光 1 2 を、DNA マイクロアレイ 3 上に Y 方向を主走査、X 方向を副走査として走査制御する。

【 0 0 3 6 】

このようにレーザ光 1 2 を DNA マイクロアレイ 3 上に走査したとき、DNA マイクロアレイ 3 で発生した蛍光は、対物レンズ 1 6 からレンズ 1 5、光路分割素子 1 4 を透過し、レンズ 1 7 により光電変換素子 1 8 に結像される。

【 0 0 3 7 】

この光電変換素子 1 8 は、入射する蛍光をその光強度に応じた電気信号に変換してデータ処理装置 1 9 に送る。

【 0 0 3 8 】

CPU 2 0 は、レーザ光 1 2 を DNA マイクロアレイ 3 上に Y 方向を主走査、X 方向を副走査として走査制御する場合、予め設定された走査開始点 S 1 からレーザ光 1 2 の走査を開始し、点 S 2 に到達すると、1 ストリップを終了する。

【 0 0 3 9 】

この走査開始点 S 1 から点 S 2 までの第 1 ストリップの走査線数  $n$  は、1 ストリップ内のスポット 2 の取込列数  $s$  と、各スポット 2 の間隔  $D$  と、走査間隔  $d$  とにより決定され、

$$n = s \cdot D / d \quad \dots (1)$$

となる。例えば、 $200 \mu m$  間隔で配列されたスポット 2 を  $5 \mu m$  間隔でレーザ光 1 2 を走査し、1 ストリップ内に 1 0 列取り込む場合の走査線数は、4 0 0 本

となる。

【 0 0 4 0 】

従って、CPU 20は、A/D変換ボード23から取り込んで収集されたデータ（光電変換素子18からのデジタル電気信号）をシステムメモリ21内の非共有メモリに一時記憶し、図3に示す第1ストリップ分の走査線数分のデータを収集すると、非共有メモリに記憶されたデジタル電気信号をファイル化して走査画像データとして記憶媒体22に記憶する。

【 0 0 4 1 】

次に、CPU 20は、点S3からレーザ光12の走査を開始し、点S4に到達するまで光電変換素子18からのデジタル電気信号をシステムメモリ21内の非共有メモリに一時記憶し、レーザ光12の走査が点S4に到達して図3に示す第2ストリップ分の走査線数分のデータを収集すると、非共有メモリに記憶されたデジタル電気信号をファイル化して新たな走査画像データとして記憶媒体22に記憶する。

【 0 0 4 2 】

これ以降、上記同様に図3に示す第2ストリップ、第3ストリップ、…といった各ストリップごとの各走査画像データが記憶媒体22に記憶される。そして、レーザ光12の走査が点S12に到達すると、CPU 20は、DNAマイクロアレイ3に対する全領域に対する走査を終了する。

【 0 0 4 3 】

一方、CPU 20は、第1ストリップ、第2ストリップ、第3ストリップ、…といった各ストリップごとの各走査画像データを記憶媒体22に保存すると共に、これら走査画像データに対する解析処理を実行する。

【 0 0 4 4 】

このように上記第1の実施の形態においては、DNAマイクロアレイ3上にレーザ光12を走査したときの複数のスポット2からの蛍光を受光して走査画像データを取得する際に、レーザ光12の走査領域が1ストリップに達する毎に、その1ストリップを走査して得られた各走査画像データを順次記憶媒体22に保存するようにしたので、データ処理装置19にマルチタスク対応のオペレーション

システムを使用し、データ収集ソフトウェアと共に画像処理ソフトウェアを起動し、指定のディレクトリに新規の走査画像データが作成される毎に画像処理ソフトウェアが動作するように設定しておけば、第1ストリップ、第2ストリップ、第3ストリップ、…といった各ストリップの各走査画像データが作成される毎に順次解析データを得ることができる。

## 【 0 0 4 5 】

従って、DNAマイクロアレイ3上の各スポット2に対する走査と、これらスポット2に対する走査から走査画像データを解析してその解析データが算出までの時間を最小限に短くできる。

## 【 0 0 4 6 】

(2) 次に、本発明の第2の実施の形態について図面を参照して説明する。なお、本発明の画像データ取得方法を適用した走査型光学測定装置の構成は、上記図1及び図2に示す構成と同一であり、その異なる部分について説明する。

## 【 0 0 4 7 】

上記CPU20は、システムメモリ21に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、DNAマイクロアレイ3上の複数のスポット2の配列位置に応じてレーザ光12を走査する1ストリップのサイズを変更する機能を有するものとなる。

## 【 0 0 4 8 】

又、上記CPU20は、システムメモリ21に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、順次記憶媒体22に保存される各走査画像データに対してそれぞれ走査位置情報を付加する機能を有するものとなる。

## 【 0 0 4 9 】

又、上記CPU20は、システムメモリ21に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、走査画像データの保存と共に、走査画像データに対する解析処理を実行する機能を有するものとなる。

## 【 0 0 5 0 】

ところで、DNAマイクロアレイ3は、上記の如く遺伝子DNAを含んだ溶液を、下地処理されたスライドガラスなどの基板1上に滴下して作成される。この

ため、各スポット2は、必ずしも真円ではなく、場合によってはスポット2の列から大きくはみ出すこともある。又、スポット2の位置と走査開始位置との間にずれが生じたり、スポット間隔が一定でない場合もある。このような場合、各ストリップの境界にスポット2がかかってしまう。

#### 【 0 0 5 1 】

図4はかかる場合のDNAマイクロアレイ3の外観図である。第1ストリップと第2ストリップとの境界部は、スポット列の間隔内に収まり、スポット2がストリップ内に跨ることなく取り込まれている。ところが、第2ストリップと第3ストリップとの境界部が図5(a)に示すようにスポット列がストリップ境界部に跨ったり、又、第3ストリップと第4ストリップとの境界部が図6(a)に示すように一部のスポット2がストリップ間に跨ることが発生する。

#### 【 0 0 5 2 】

このような場合、CPU20は、システムメモリ21に記憶されているデータ収集ソフトウェアを実行することにより、DNAマイクロアレイ3上の複数のスポット2の配列位置に応じて、ストリップ境界部によりスポット2が分断されないように適宜レーザ光12の走査線の本数を調節し、レーザ光12を走査する1ストリップのサイズを変更、すなわち適当な画像サイズで走査画像データを取得し、記憶媒体22に保存するとともに、走査は引き続き行われ、前で保存した走査画像データに連続するように次の走査画像データの取得を行う。

#### 【 0 0 5 3 】

具体的な処理について説明する。

#### 【 0 0 5 4 】

(a) 先ず、上記図5(a)に示すように第2ストリップと第3ストリップとの境界部(図4に示すQ1部)のようにスポット列がストリップ境界部に跨る場合

CPU20は、1ストリップに対して設定された走査線数を取り込み、1ストリップ分のデータの取込を終了する。この時点で、最後の走査線の位置L1は、図5(a)に示すようにスポット列のほぼ中央部にある。この最後の走査線上における蛍光輝度Iを求めると、図7に示すように各スポット2毎に輝度が高くなるような分布f1となる。なお、縦軸に蛍光輝度I、横軸に主走査方向(Y方向)

をとってある。

【 0 0 5 5 】

C P U 2 0 は、予め閾値  $I_{th}$  を設定し、全ての画素で閾値  $I_{th}$  を下回るまで、走査線の位置  $L_1$  を図 5 (b) に示すように副走査方向 (X 方向) に沿って戻す。そうすると、最後の走査線の位置  $L_2$  は、図 5 (b) に示すようにスポット列の間に移動し、蛍光輝度  $I$  は、図 7 に示すように分布  $f_2$  となる。

【 0 0 5 6 】

ここで、C P U 2 0 は、図 5 (b) に示すように最後の走査線の位置を、移動後の走査線の位置  $L_2$  とし、この位置  $L_2$  を第 2 ストリップと第 3 ストリップとの境界部として認識し、予め設定された走査線数よりも少ない走査線数で走査画像データを記憶媒体 2 2 に保存する。

【 0 0 5 7 】

この際、C P U 2 0 は、走査画像データに対してそれぞれ走査位置情報、例えば第 2 ストリップ内の走査線数、この第 2 ストリップの開始及び終了した位置座標、一番始めの走査線から累積走査線番号などを走査画像データのヘッダ部分に付加して記憶媒体 2 2 に保存する。

【 0 0 5 8 】

(b) 次に、上記図 6 (a) に示すように第 3 ストリップと第 4 ストリップとの境界部 (図 4 に示す  $Q_2$  部) のように一部のスポット 2 がストリップ間に跨る場合

C P U 2 0 は、1 ストリップに対して設定された走査線数を取り込み、1 ストリップ分のデータの取込を終了する。この時点で、最後の走査線の位置  $L_1$  は、図 6 (a) に示すように一部のスポット 2 が第 3 ストリップと第 4 ストリップとの境界部に跨ってある。この最後の走査線上における蛍光輝度  $I$  を求めると、図 8 に示すようにストリップ間に跨っているスポット 2 の部分の輝度が高くなるような分布  $f_3$  となる。

【 0 0 5 9 】

C P U 2 0 は、予め閾値  $I_{th}$  を設定し、全ての画素で閾値  $I_{th}$  を下回るまで、走査線の位置  $L_1$  を図 6 (b) に示すように副走査方向 (X 方向) に沿って戻す。そうすると、最後の走査線の位置  $L_2$  は、図 6 (b) に示すようにストリップ間に

跨っているスポット 2 を通らない位置に移動し、蛍光輝度  $I$  は、図 8 に示すように分布  $f_4$  となる。

【 0 0 6 0 】

ここで、CPU 2 0 は、図 6 (b) に示すように最後の走査線の位置を、移動後の走査線の位置  $L_2$  とし、この位置  $L_2$  を第 3 ストリップと第 4 ストリップとの境界部として認識し、予め設定された走査線数よりも少ない走査線数で走査画像データを記憶媒体 2 2 に保存する。

【 0 0 6 1 】

この際、CPU 2 0 は、走査画像データに対してそれぞれ走査位置情報、例えば第 3 ストリップ内の走査線数、この第 3 ストリップの開始及び終了した位置座標、一番始めの走査線から累積走査線番号などを走査画像データのヘッダ部分に付加して記憶媒体 2 2 に保存する。

【 0 0 6 2 】

このように上記第 2 の実施の形態においては、DNA マイクロアレイ 3 上の複数のスポット 2 の配列位置に応じてレーザ光 1 2 を走査する 1 ストリップのサイズを変更するようにしたので、上記第 1 の実施の形態の効果に加えて、スポット 2 が必ずしも真円ではなく、場合によってはスポット 2 の列から大きくはみ出したり、又、スポット 2 の位置と走査開始位置との間にずれが生じたり、スポット間隔が一定でなく、ストリップの境界にスポット 2 がかかってしまう場合でも、スポット 2 を分断することなく走査画像データを保存することができる。

【 0 0 6 3 】

又、上記 CPU 2 0 は、記憶媒体 2 2 に保存される走査画像データに対して走査位置情報を付加するようにしたので、各スポット 2 の DNA マイクロアレイ 3 上での絶対位置を求めることができる。

【 0 0 6 4 】

又、上述した実施の形態では、DNA マイクロアレイリーダーに本発明の画像データ取得方法を適用した例で説明したが、これに限られるものではなく、例えば、レーザ走査型顕微鏡にも適用することができる。

【 0 0 6 5 】



【発明の効果】

以上詳記したように本発明によれば、標本に対する走査と、標本に対する走査から走査画像データを解析してその解析データが算出までの時間を最小限に短くできる画像データ取得方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 1 の実施の形態を適用した走査型光学測定装置を示す構成図。

【図 2】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 1 の実施の形態を適用した走査型光学測定装置におけるデータ処理装置の構成図。

【図 3】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 1 の実施の形態を適用した走査型光学測定装置における DNA マイクロアレイ上におけるレーザ光走査及び 1 ストリップを示す図。

【図 4】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 2 の実施の形態で測定する DNA マイクロアレイの外観図。

【図 5】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 2 の実施の形態で測定する DNA マイクロアレイ上のスポット列がストリップ境界部に跨った場合の拡大図。

【図 6】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 2 の実施の形態で測定する DNA マイクロアレイ上の一部のスポットがストリップ間に跨った場合の拡大図。

【図 7】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 2 の実施の形態におけるストリップの境界部にスポット列が跨る場合のデータ取得を説明するための図。

【図 8】

本発明に係わる画像データ取得方法の第 2 の実施の形態における一部のスポッ

トがストリップの境界部に跨ってある場合のデータ取得を説明するための図。

【図 9】

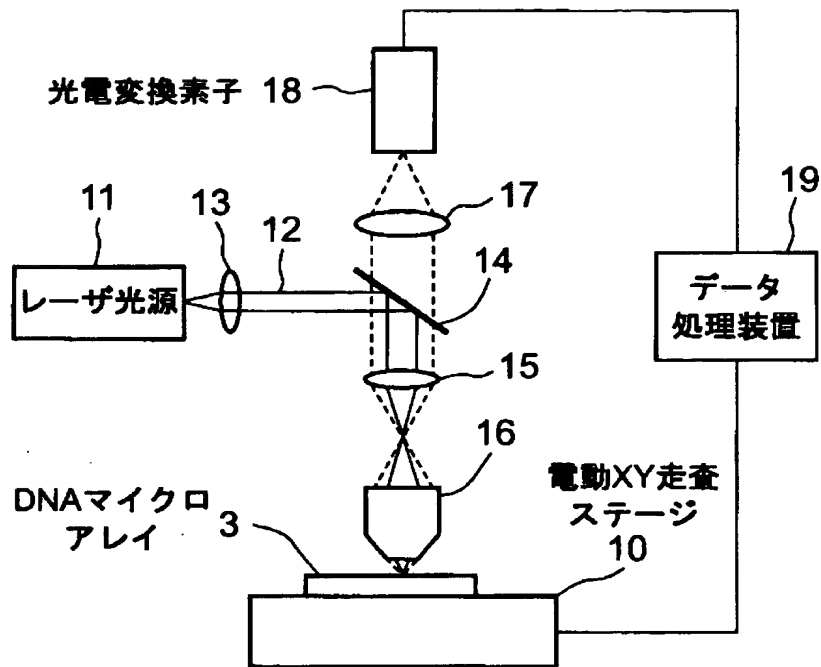
DNA マイクロアレイの外観図。

【符号の説明】

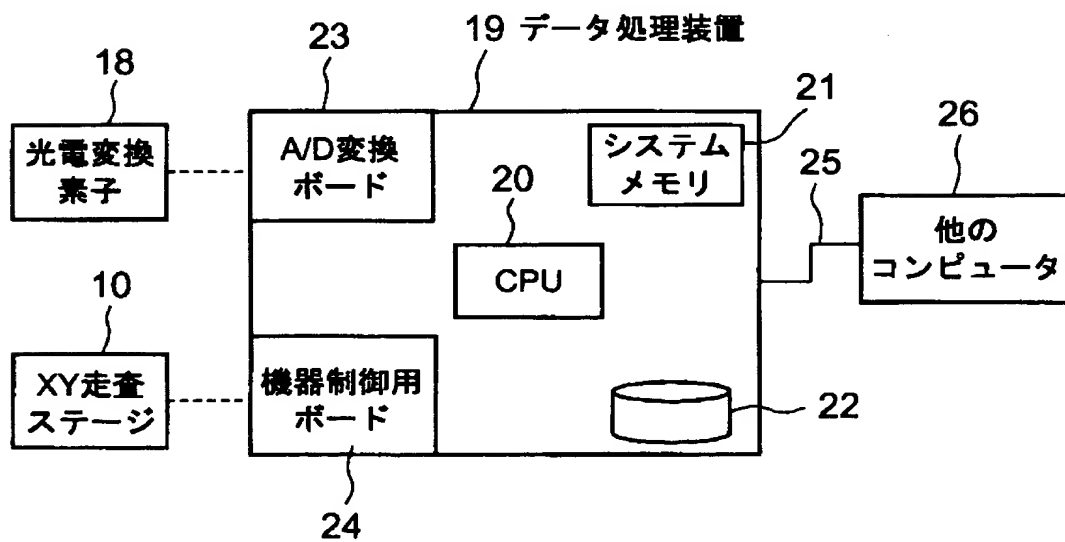
- 1 : 基板
- 2 : スポット
- 3 : DNA マイクロアレイ
- 10 : 電動 XY 走査ステージ
- 11 : レーザ光源
- 13 : コリメータレンズ
- 14 : 光路分割素子
- 15 : レンズ
- 16 : 対物レンズ
- 17 : レンズ
- 18 : 光電変換素子
- 19 : データ処理装置
- 20 : CPU
- 21 : システムメモリ
- 22 : 記憶媒体
- 23 : A/D 変換ボード
- 24 : 機器制御用ボード
- 25 : ネットワーク
- 26 : 他のコンピュータ

【書類名】 図面

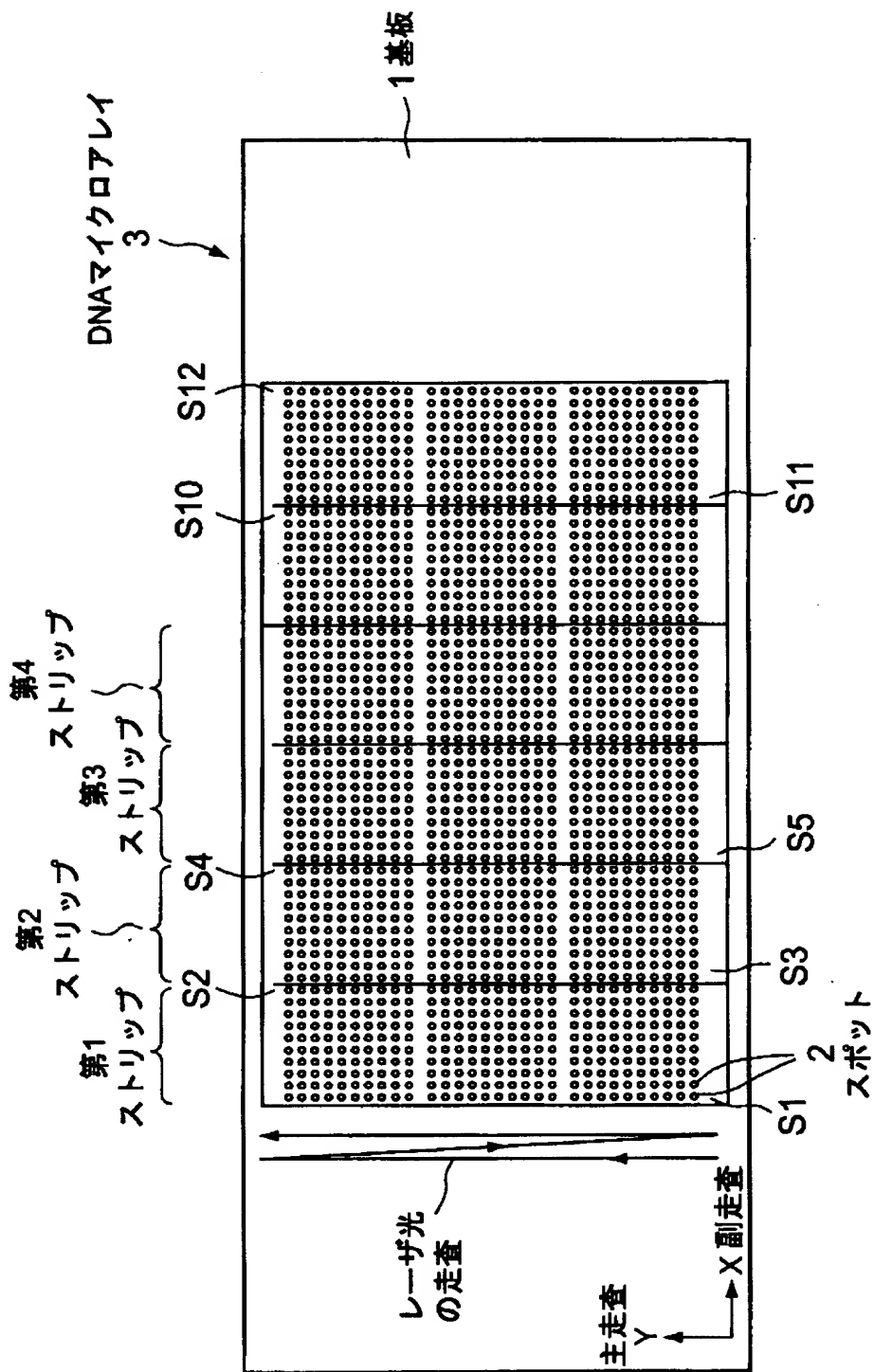
【図 1】



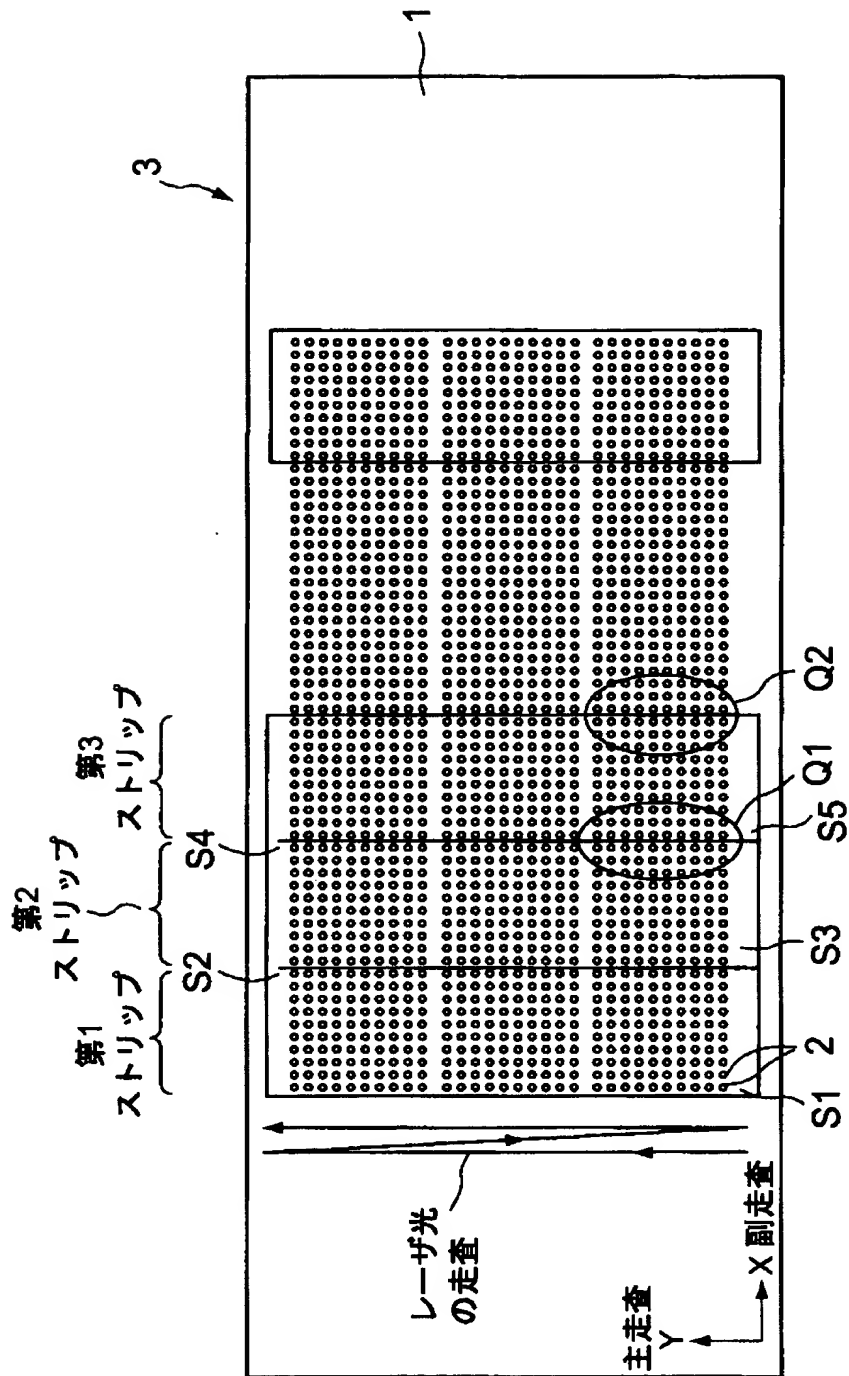
【図 2】



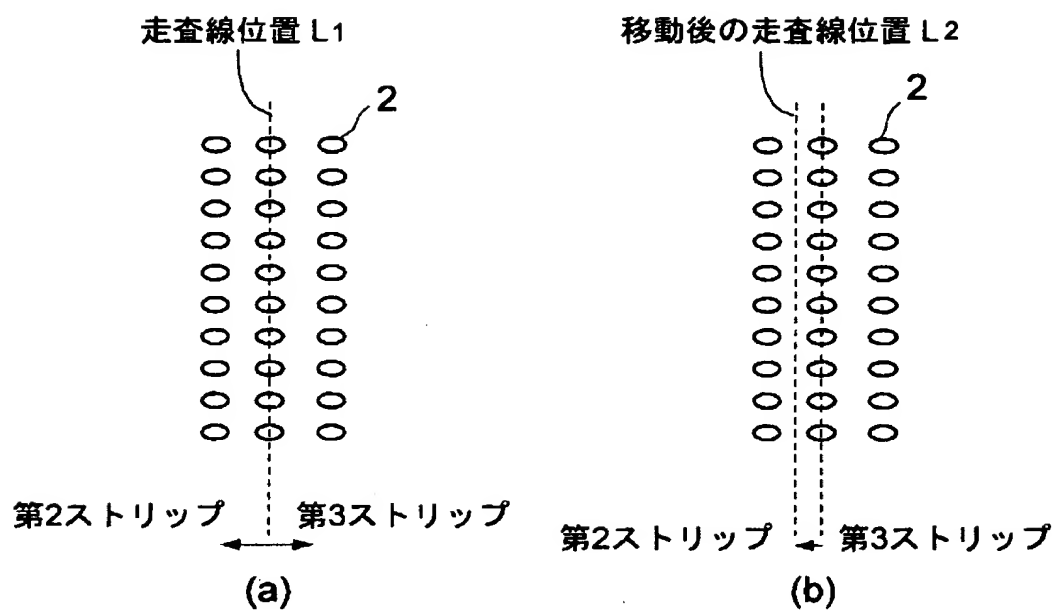
【図 3】



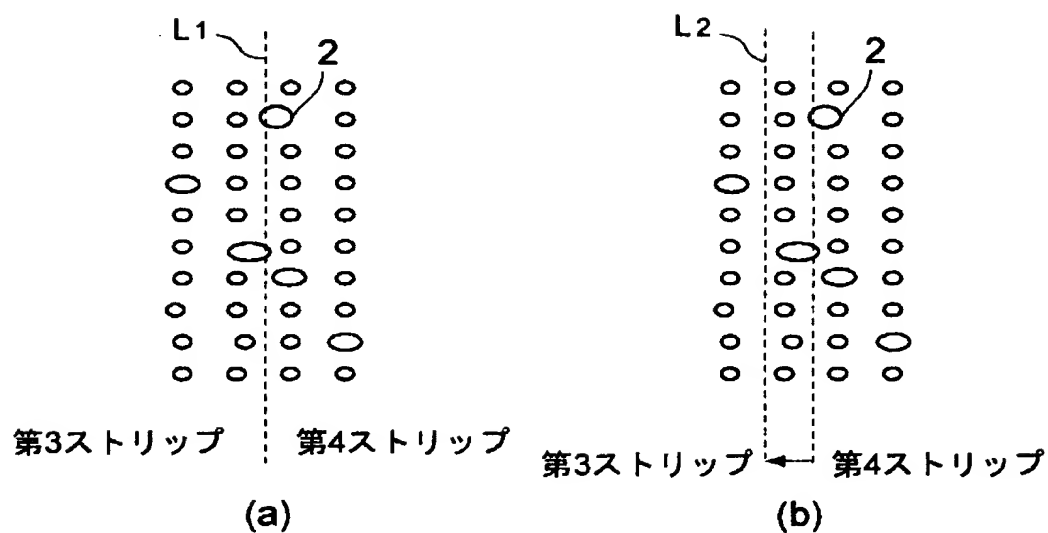
【図 4】



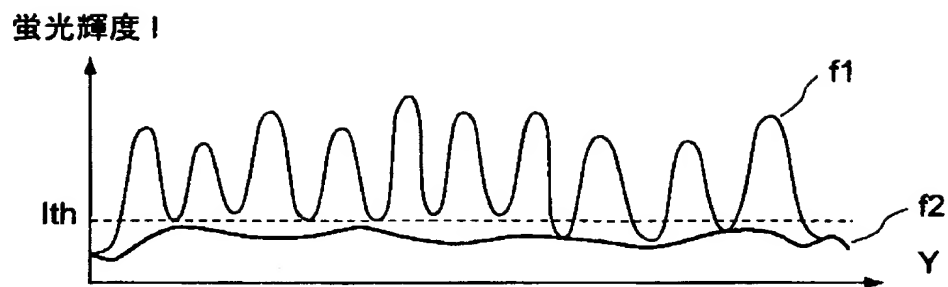
【図 5】



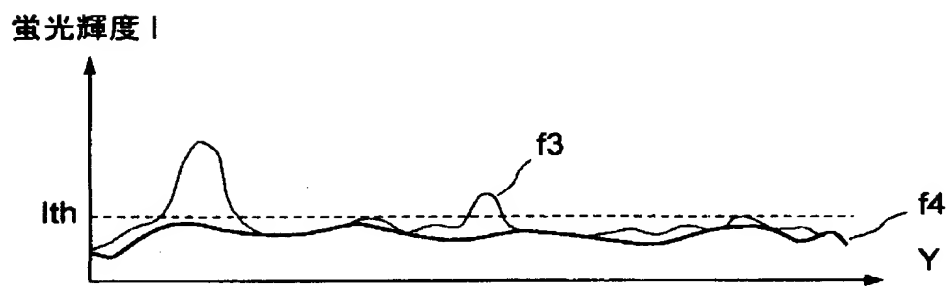
【図 6】



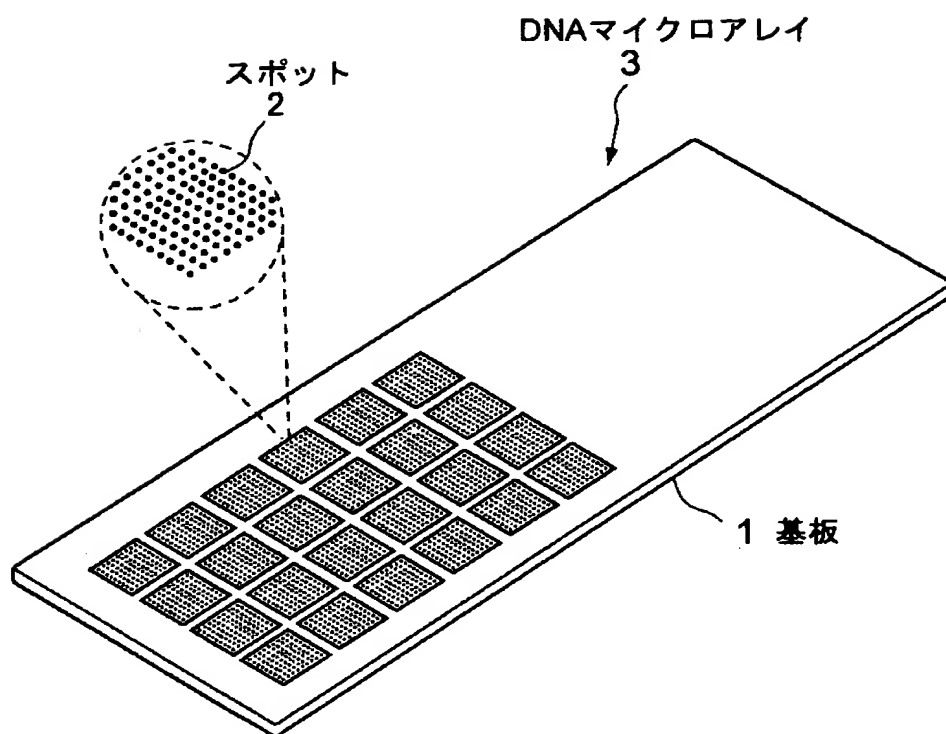
【图 7】



【图 8】



【図9】





【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 標本に対する走査から走査画像データから得られる解析データの算出までの時間を最小限に短くする。

【解決手段】 DNAマイクロアレイ 3 上にレーザ光 1 2 を走査したときの複数のスポット 2 からの蛍光を受光して走査画像データを取得する際に、レーザ光 1 2 の走査領域が 1 ストリップに達する毎に、その 1 ストリップを走査して得られた各走査画像データを順次記憶媒体 2 2 に保存する。

【選択図】 図 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000376]

1. 変更年月日 1990年 8月20日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号  
氏 名 オリンパス光学工業株式会社